

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201800110** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.04.30

(22) Дата подачи заявки
2018.02.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(54) **ПОЛИИОННЫЙ ИНФУЗИОННЫЙ РАСТВОР**

(31) **RU2017135900**

(32) **2017.10.09**

(33) **RU**

(71) Заявитель:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА
"ПОЛИСАН" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Коваленко Алексей Леонидович,
Петров Андрей Юрьевич (RU)**

(74) Представитель:

Карпушенко Л.В. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине, в частности к сложным полиионным инфузионным растворам, обладающим детоксицирующим действием за счет проявления антигипоксических, антиоксидантных и гепатопротекторных свойств. Препарат может быть использован для лечения интоксикаций различной этиологии. Задачей настоящего изобретения является создание полиионного инфузионного раствора, содержащего в качестве активного компонента натрия меглюмина сукцинат, обладающего повышенной безопасностью за счет снижения содержания токсичных примесей и стабильностью при длительном хранении. Решение поставленной задачи достигается тем, что полиионный инфузионный раствор, содержащий хлориды натрия, калия и магния, меглюмина натрия сукцинат в качестве биологически активного компонента и воду для инъекций, согласно изобретению, дополнительно содержит стабилизирующий агент, который представляет собой фармацевтически приемлемую карбоновую кислоту или неорганическую кислоту или их комбинацию при pH раствора от 7,0 до 5,5 при следующем соотношении компонентов, мас. %: хлорид натрия - 0,500-0,700; хлорид магния - 0,010-0,014; хлорид калия - 0,025-0,035; меглюмина натрия сукцинат - 1,350-1,650; стабилизирующий агент - 0,0014-0,1827; вода для инъекций - остальное. Согласно изобретению стабилизирующий агент представляет собой фармацевтически приемлемую карбоновую кислоту или комбинацию таких кислот из ряда: этилендиаминтетрауксусная, этановая, 2-гидроксипропановая, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая, бутандиовая, транс-бутендиовая, 2,3-дигидроксипропановая, угольная. Кроме того, стабилизирующий агент представляет собой фармацевтически приемлемую неорганическую кислоту или комбинацию таких кислот из ряда: хлористоводородная, фосфорная, серная.

A1

201800110

201800110

A1

МПК: А61К31/00, А61К9/08,
А61К31/19, А61К33/14

Полиионный инфузионный раствор

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине, в частности, к сложным полиионным инфузионным растворам, обладающим детоксицирующим действием за счет проявления антигипоксических, антиоксидантных и гепатопротекторных свойств. Препарат может быть использован для лечения интоксикаций различной этиологии.

При оказании экстренной помощи при интоксикациях в комплексе терапевтических мероприятий широко используются кристаллоидные (солевые) и коллоидные препараты (плазмозамещающие), предназначенные для внутривенного введения, обладающие следующими преимуществами: быстрота достижения фармакологического эффекта; возможность введения больным, находящимся в бессознательном состоянии и при невозможности перорального введения; полная биодоступность компонентов. Однако, в критических ситуациях только нормализации водно-электролитного баланса и волемического эффекта недостаточно. Важной составляющей является нормализация гомеостаза клетки и с этой целью часто используется метаболическая цитопротекторная терапия лекарственными препаратами, обладающими антигипоксическим и антиоксидантным действием, направленным на восстановление гомеостаза клетки и окислительно-восстановительных процессов в дыхательной цепи митохондрий. В частности, с этой целью используют лекарственные препараты, содержащие естественные метаболиты организма человека, например, сукцинаты.

Известно большое количество комбинированных лекарственных средств для парентерального введения, содержащих янтарную кислоту и/или ее соли – сукцинаты и обладающих широким спектром цитопротекторного действия.

Так, известен инфузионный полифункциональный инфузионный раствор Сукцинасол (патент UZ 4106 В), содержащий янтарную кислоту, который широко применяется при гипоксии, интоксикации, обезвоживании, метаболических и других нарушениях гомеостаза организма, а также созданный на его основе кровезаменитель Сукцивил, дополнительно содержащий в своем составе 1,40-нафтахинон (заявка UZ04659 от 13.04.2000)

Известен полиионный раствор на основе натрия сукцината - Реогемин (О. А. Kudelich Comparative evaluation of the influence of energotropic and antioxidant prepara-

tions of endogenous intoxication in acute experimental pancreatitis // Military medicine (Minsk), 2014. - N 4. - С. 45-50), применяемый в качестве антигипоксического и детоксикационного средства при острых эндогенных и экзогенных интоксикациях различной этиологии и для коррекции водно-солевого баланса в организме.

Известен сбалансированный инфузионный раствор «Унифузол» (патент ЕА024426), содержащий хлорид натрия 0,540-0,600 масс.%; хлорид калия 0,025-0,040 масс.%, хлорид магния гексагидрат 0,015-0,030 масс.% и натрия L-аргинина сукцинат 1,400-1,700масс.%, и применяемый в качестве средства регулирования микроциркуляции в органах и тканях.

Кроме того, известен способ потенцирования фармакологических свойств сукцината путем введения в состав инфузионного препарата метионина, инозина и никотиамида (патент ЕА007865). Препарат обладает высокой эффективностью за счет желчегонного действия и позволяет эффективно лечить пациентов с заболеваниями, сопровождающимися тяжелыми поражениями печени. Также описаны способы лечения стеатогепатита (RU2595815) и профилактики острой декомпрессионной болезни (RU2538655), описано применение препарата для повышения неспецифической резистентности организма в условиях холодового воздействия (RU2560678).

Известен инфузионный препарат Реаниман (RU2339371), содержащий глюкозу, янтарную и аскорбиновую кислоты, натрия и кальция хлорид, предназначенный для комплексной терапии интоксикаций.

Также известны составы, содержащие сукцинат и применяемые для консервации изолированных донорских почек (SU938873, UA2140152), изолированного кишечника (SU1061782) и артерий (SU500231), бикарбонатного диализа, при острой и хронической почечной недостаточности (патент RU2521361, WO2013058674) и безацетатного диализа (JP 2010-042124).

Наиболее близким по составу и терапевтическому действию к заявляемому изобретению является инфузионный лекарственный препарат по патенту ЕА000879, который выбран в качестве прототипа. Он содержит ионы натрия, калия, магния и производное янтарной кислоты в виде натрия глюкамина сукцината (меглюмина натрия сукцинат), обладающего высокой биодоступностью и выраженными антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, при следующем соотношении компонентов, масс. %:

Хлорид натрия	0,4-0,6
Хлорид магния	0,011-0,013
Хлорид калия	0,027-0,033
Натрия глюкамина сукцинат	1,4-1,6
Вода для инъекций	Остальное

Данный препарат используют для лечения метаболического ацидоза при тяжелой сочетанной травме (RU2538655), профилактики тяжелых осложнений при кровопотерях (RU2475234), стабилизации гемодинамики (RU2350347), лечения хронической обструктивной болезни легких (RU2386438), устранения тканевой гипоксии при переломах трубчатых костей (BY19900), повышения работоспособности (RU2335021), коррекции психических состояний (RU2504367), поддерживающей терапии при болезни Паркинсона (RU2422161), для предотвращения развития осложнений в послеродовом периоде у женщин с тяжелым гестозом (RU2292880).

Однако известный препарат имеет существенные недостатки. Так, было установлено, что раствор не выдерживает длительного хранения при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$. При этом происходит постепенное изменение окраски раствора от бесцветного к светло-жёлтому, а затем до коричневого цвета и существенный рост оптической плотности в ультрафиолетовой области спектра, превышающий допустимое значение - не выше 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levels of 5-hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American journal of hospital pharmacy 34:2 1977 Feb. P. 205-6)

Для установления причин малого срока хранения препарата был проведен ряд экспериментальных исследований, в результате которых установлено, что в процессе изготовления раствора на стадии термической стерилизации под воздействием высокой температуры его активный компонент меглюмина натрия сукцинат подвергается частичной деструкции с дальнейшим образованием большого количества производных фурфурола - токсичных веществ и продуктов их последующего взаимодействия с исходным меглюмином.

Несомненно, применение такого препарата представляет опасность, особенно в педиатрической практике и при критических состояниях, так как производные фурфурола обладают доказанным мутагенным и канцерогенным действием [Sachse B, Meinel W, Glatt H. Conversion of Suspected Food Carcinogen 5-Hydroxymethylfurfural by Sulfotransferases and Aldehyde Dehydrogenases in Postmitochondrial Tissue Preparations of Humans, Mice, and Rats. // Toxicol Sci. 2016.V.149(1). P192-201.; Monien B, Engst W, Barknowitz G, Seidel A, Glatt H. Mutagenicity of 5-hydroxymethylfurfural in V79 cells expressing human SULT1A1: identification and mass spectrometric quantification of DNA adducts formed. // Chem. Res. Toxicol. 2012.V.16.N25(7). P.1484-92].

Кроме того, образовавшиеся при стерилизации прототипа производные фурфурола могут подавлять активность целого ряда жизненно важных внутриклеточных ферментов [Ulbricht R, Northup S, Thomas J. A review of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) in

parenteral solutions. // *Fundam. Appl. Toxicol.* 1984.N4(5). P.843-853.], включая тирозиназу [Sharma V, Choi J, Sharma N, Choi M, Seo S. In vitro anti-tyrosinase activity of 5-(hydroxymethyl)-2-furfural isolated from *Dictyophora indusiata*. // *Phytother Res.* 2004.V.18(10). P. 841-844.] и приводить к снижению скорости роста и деления клеток организма. (General and local toxicity of 5-hydroxymethyl-2-furfural in rabbits. Rasmussen A, Hesson I, Bojsen-Moller M. *Acta Pharmacol. Toxicol (Copenh)*. 1982 Feb;50(2):81-4.).

Таким образом, выявленная проблема безопасности и стабильности растворов, содержащих меглюмина натрия сукцинат, касающаяся деструкции меглюмина, накопления токсичных примесей (производных фурфурола) и большого количества различных окрашенных продуктов неуставленной структуры, влияющих на физико-химические свойства раствора и его стабильность при длительном хранении, ранее не описана и способы ее решения не известны.

Задачей настоящего изобретения является создание полиионного инфузионного раствора, содержащего в качестве активного компонента натрия меглюмина сукцинат, обладающего повышенной безопасностью за счет снижения содержания токсичных примесей и стабильностью при длительном хранении.

Решение поставленной задачи достигается тем, что полиионный инфузионный раствор, содержащий хлориды натрия, калия и магния, меглюмина натрия сукцинат в качестве биологически активного компонента и воду для инъекций, согласно изобретению, дополнительно содержит стабилизирующий агент, который представляет собой фармацевтически приемлемую карбоновую кислоту или неорганическую кислоту, или их комбинацию при pH раствора от 7,0 до 5,5 при следующем соотношении компонентов, масс. %:

Хлорид натрия	0,500-0,700
Хлорид магния	0,010-0,014
Хлорид калия	0,025-0,035
Меглюмина натрия сукцинат	1,350-1,650
Стабилизирующий агент	0,0014 - 0,1827
Вода для инъекций	Остальное

Согласно изобретению, стабилизирующий агент представляет собой фармацевтически приемлемую карбоновую кислоту или комбинацию таких кислот из ряда: этилендиаминтетрауксусная, этановая, 2-гидроксипропановая, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая, бутандиовая, транс-бутендиовая, 2,3-дигидроксипропановая, 2-гидроксипропановая, угольная.

Кроме того, согласно изобретению, стабилизирующий агент представляет собой фармацевтически приемлемую неорганическую кислоту или комбинацию таких кислот из ряда: хлористоводородная, фосфорная, серная.

Оптимальное содержание перечисленных кислот или их комбинаций в композиции ограничено их количественным содержанием, обеспечивающим рН раствора в диапазоне значений от 7,0 до 5,5, поскольку при значениях рН выше 7,0 не обнаруживается существенного стабилизирующего действия, а при рН ниже 5,5 является крайне нежелательными для препарата, предназначенного для внутривенного введения в больших объемах.

В частном случае, поставленная задача решается тем, что полиионный инфузионный раствор, обладающий стабильностью при хранении не менее 3-х лет, где содержание выбранной карбоновой кислоты или комбинации кислот составляет 0,0023 – 0,0200 масс.% при рН раствора от 7,0 до 6,5.

Также в частном случае, поставленная задача решается тем, что полиионный инфузионный раствор по п. 2, обладающий стабильностью при хранении не менее 5 лет, где содержание выбранной карбоновой кислоты или комбинации кислот составляет 0,0200 – 0,1827 масс.% при рН раствора от 6,5 до 5,5.

В другом частном случае, поставленная задача решается тем, что полиионный инфузионный раствор, обладающий стабильностью при хранении не менее 2-х лет, где содержание выбранной неорганической кислоты или комбинации кислот составляет 0,0014 – 0,0144 масс.% при рН раствора от 7,0 до 6,5.

Также в другом частном случае, поставленная задача решается тем, что полиионный инфузионный раствор, обладающий стабильностью при хранении не менее 3-х лет, где содержание выбранной неорганической кислоты или комбинации кислот составляет 0,0144 – 0,165 масс.% при рН раствора от 6,5 до 5,5.

Соотношение компонентов в заявленном растворе было найдено экспериментальным путем в ходе проведения серии опытов 1-4 (примеры 1-15), в результате которых в качестве стабилизирующего агента подобран ряд фармацевтически приемлемых карбоновых и неорганических кислот, обеспечивающих как стабильность, так и безопасность известной композиции, содержащей меглюмина натрия сукцинат.

В примерах 16-91 представлены различные составы заявляемого полиионного инфузионного раствора.

Таким образом, получен состав стабильного полиионного инфузионного раствора, обладающего повышенной безопасностью за счет снижения содержания производных фурфурола и других токсичных примесей в растворе на этапе термической стерилиза-

ции. При этом достигнуто существенное снижение образования окрашенных неидентифицированных примесей при длительном хранении, что позволяет существенно увеличить срок годности препарата и, следовательно, улучшить его потребительские свойства.

На первом этапе исследований в связи с выявленной проблемой безопасности и стабильности растворов, содержащих меглюмина натрия сукцинат, были применены различные технологические приемы стабилизации растворов и стабилизаторы.

Опыт 1. Стабилизация раствора за счет снижения температуры стерилизации.

Известно, что для образования производных фурфурола из сахаров наиболее значимым фактором является воздействие высоких температур, однако данный процесс также достаточно интенсивно протекает при хранении растворов сахаров в течение длительного времени. Так как меглюмин, входящий в состав активного компонента прототипа является линейным производным глюкозы, то для него справедливы те же закономерности (A chromatographic quality control procedure based on HPLC for 5-hydroxymethylfurfural in autoclaved D-glucose infusion fluids. Hung CT, Selkirk AB, Taylor R.V., J Clin Hosp. Pharm. 1982 Mar; 7(1):17-23.)

Для снижения уровня производных фурфурола, образующихся при стерилизации и последующем хранении прототипа проведено исследование влияния различных режимов стерилизации препарата (табл.1), приготовленного согласно прототипу в примере, описанном в (EA000879).

Полученные образцы анализировали на наличие производных фурфурола сразу после стерилизации и в течение длительного хранения в климатическом оборудовании (BINDER) при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Анализ образцов проводили путем измерения оптической плотности растворов на спектрофотометре в диапазоне длин волн 190 – 340 нм и детектирования специфических максимумов поглощения, характерных для фурфуролов и их производных. Препарат считался безопасным к применению, если оптическая плотность растворов при длине волны 284 нм не превышала 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levels of 5-hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American journal of hospital pharmacy 34:2 1977 Feb. P. 205-6)

Таблица 1

Влияние режима стерилизации на стабильность прототипа в течение длительного хранения при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$.

Режим стерилизации	Срок наблюдения					
	Исходный раствор	3 мес	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес

	опт. пл.	цвет										
Без стерилизации	+	б/ц	+	б/ц	+	б/ц	+	б/ц	-	с/ж	-	с/ж
121°C 30 мин	-	б/ц	-	с/ж	-	с/ж	-	с/к	-	т/к	-	т/к
121°C 20 мин	-	б/ц	+	б/ц	+	с/ж	-	с/к	-	т/к	-	т/к
121°C 15 мин	-	б/ц	+	б/ц	-	с/ж	-	с/ж	-	с/к	-	т/к
121°C 8 мин	+	б/ц	+	б/ц	+	с/ж	+	с/ж	-	с/к	-	т/к
110°C 30 мин	+	б/ц	+	б/ц	+	с/ж	+	с/ж	-	с/к	-	т/к
110°C 15 мин	+	б/ц	+	б/ц	+	с/ж	+	с/ж	-	с/к	-	с/к
105°C 45 мин	+	б/ц	+	б/ц	+	с/ж	+	с/ж	-	с/к	-	с/к
105°C 30 мин	+	б/ц	+	б/ц	+	с/ж	+	с/ж	+	с/к	-	с/к

б/ц - бесцветный раствор

с/ж - светло-жёлтый раствор

с/к - светло-коричневый раствор

т/к - тёмно-коричневый раствор

+

-

При анализе полученных спектров после термической стерилизации раствора приготовленного по прототипу при 121°C в течение 20 минут, авторами обнаружены нежелательные примеси – производные фурфурола и дидеоксиглюкона, характерные для термического разложения низших сахаров – гексоз и пентоз и продуктов их взаимодействия с исходным меглюмином [Chen K, Prabel J. Trans-3,4-dideoxyglucone-3-ene (trans-3,4-DGE), a most reactive glucose degradation product in freshly heat sterilized glucose solutions // Carbohydr Res. 2015.V.418.P.57-64.].

Кроме того, установлено, что даже существенное снижение времени и температуры стерилизации (табл.1) не позволяет получить стабильные растворы при длительном хранении, несмотря на получение исходных растворов с низким уровнем фурфуролов (в пределах установленной нормы). При длительном хранении этих растворов происходит нарастание оптической плотности и существенное изменение окраски от бесцветной до светло-жёлтой и коричневой.

Образование побочных соединений при стерилизации состава прототипа происходит через стадии термической деградации меглюмина с образованием линейной гексозы с последующим формированием производных фурфурола и дидеоксиглюкона. Дальнейшее изменение окраски растворов при хранении связано с взаимодействием высоко реакционноспособных производных дидеоксиглюкона с аминогруппой меглю-

мина и выделением свободного метиламина с дальнейшим образованием окрашенных линейных высокомолекулярных полиамиоспиртов с потенциальной аллергенной активностью.

Как следует из таблицы 1, при применении асептического приготовления раствора (без термической стерилизации) уровень производных фурфурола и других неидентифицированных примесей сохраняется в пределах нормы на протяжении всего около 12 месяцев, что недостаточно для обеспечения потребительских свойств – возможности длительного хранения. Кроме того, при применении технологии асептического розлива существует достаточно высокая вероятность контаминации микроорганизмами в процессе приготовления препарата, так как стерилизующая фильтрация с использованием стандартного фильтра с размером пор 0,22 мкм хотя и создает надежный барьер для бактерий, но часто не удерживает споры, вирусы и микоплазмы. Более того, содержащийся в составе прототипа сукцинат ион является субстратом и фактором роста микроорганизмов, что дополнительно повышает возможность микробной контаминации, и, следовательно, риск развития побочных реакций.

Опыт 2. Стабилизация раствора за счет деоксигенации (барботирование азотом).

Так как один из механизмов образования примесей в составе прототипа обусловлен окислительными процессами, то для получения стабильного раствора проводят деоксигенацию - барботирование инертными газами.

Для исследования эффективности этого способа готовили растворы согласно описанию прототипа, затем барботировали их азотом и разливали в первичную упаковку также в потоке азота. Эксперимент проводили в трех повторностях по примеру 1.

Для получения заданного количества магния хлорида в пересчете на сухое вещество в данном примере и всех последующих примерах изобретения использовали субстанцию магния хлорида гексагидрата фармакопейного качества. Полученные растворы стерилизовали в режиме, описанном в прототипе.

Пример 1. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата и 0,300 кг калия хлорида, перемешивают до полного растворения компонентов и доводят объем полученного раствора до 100 л водой для инъекций. Полученный раствор барботируют азотом в течение 30 минут, затем фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в токе азота в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один

Прототип	+	с/ж	+	с/ж	-	с/к	-	с/к	-	т/к
Прототип с барботированием азотом										
Опыт 1	+	б/ц	+	б/ц	-	с/ж	-	с/ж	-	с/к
Опыт 2	+	б/ц	+	б/ц	+	б/ц	+	б/ц	-	с/к
Опыт 3	+	б/ц	+	б/ц	+	б/ц	-	б/ц	-	т/к

т/к - тёмно-коричневый раствор

с/к - светло-коричневый раствор

с/ж - светло-жёлтый раствор

б/ц - бесцветный раствор

+

-

Полученные данные свидетельствуют о влиянии не только температуры хранения, но и содержания кислорода в исходном растворе - в образцах, подвергнутых барботированию азотом наблюдается существенное уменьшение оптической плотности, в области, соответствующей присутствию фурфуролов.

Однако, при длительном хранении при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 36 месяцев и $40 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 6 месяцев происходит изменение окраски раствора (появление коричневой окраски), при этом спектр поглощения сдвигается в более длинноволновую область), что свидетельствует о более глубоких процессах деструкции препарата и возможном взаимодействии продуктов разложения (фурфуролов) с активным компонентом и образованием потенциально токсичных соединений.

Кроме того, полученные результаты в параллельных опытах не имели воспроизводимых результатов (табл. 3). Таким образом, применение инертных газов не позволяет получить препарат с длительным сроком хранения и низким содержанием токсичных примесей.

Опыт 3. Стабилизация раствора за счет антиоксидантов.

Исходя из одного из предполагаемых механизмов деструкции компонентов препарата, проходящего путем окисления, авторы предприняли попытку введения в его состав антиоксидантов, в качестве которых для водных растворов использованы натрия сульфит, натрия гидросульфит, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат. При этом, антиантиоксиданты вводили в состав композиции в максимально разрешенном количестве - 0,2% (ГФ XIII, ОФС.1.4.1.0007.15, Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition) и уменьшенном в 10 раз - 0,02% (примеры 2-9).

Полученные по примерам 2-9 образцы препаратов выдерживали в климатическом оборудовании в условиях естественного хранения при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 3-х лет. Композиции анализировали сразу после приготовления и стерилизации и в про-

цессе хранения, контролировали цветность растворов и содержание примесей. Качество образцов препарата считались приемлемыми для безопасного применения лекарственного препарата для внутривенного введения, если оптическая плотность растворов в процессе хранения не превышала 0,25, не происходило изменения окраски и выпадения осадка.

Пример 2. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 2,0 кг натрия тиосульфата перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 2000 мг натрия тиосульфата (0,2 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,27.

Пример 3. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,2 кг натрия тиосульфата перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 200 мг натрия тиосульфата (0,02 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,32.

Пример 4. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 2,0 кг натрия сульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 2000 мг натрия сульфита (0,2 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 7,84.

Пример 5. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,2 кг натрия сульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 200 мг натрия сульфита (0,02 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 7,41.

Пример 6. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 2,0 кг натрия гидросульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят

объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 2000 мг натрия гидросульфита (0,2 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,12.

Пример 7. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,2 кг натрия гидросульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 200 мг натрия гидросульфита (0,02 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,02.

Пример 8. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 2,0 кг натрия метабисульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты

(0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 2000 мг натрия метабисульфита (0,2 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 7,29.

Пример 9. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,2 кг натрия метабисульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 200 мг натрия метабисульфита (0,02 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 7,26.

Проведенные исследования показали, что при использовании в качестве антиоксиданта натрия тиосульфата не удалось достигнуть положительного результата. В приготовленных образцах прототипа с добавлением этого компонента в количестве 0,02-0,2% (примеры 2 и 3) обнаружено образование осадка при хранении в течение 6 месяцев.

Применение антиоксидантов: натрия сульфита и натрия метабисульфита в количестве 0,02-0,2% (примеры 4, 5 и 8, 9) не позволяет увеличить срок хранения композиции без существенного изменения оптической плотности и окраски раствора. На сроках хранения более 6 месяцев обнаруживалось пожелтение раствора с дальнейшим приобретением коричневой окраски, при этом оптическая плотность растворов существенно превышала критерий приемлемости – 0,25.

Применение гидросульфита натрия (примеры 6 и 7) улучшает стабильность раствора, который остается бесцветным в течение 12 месяцев при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$, но затем также появляется желтое окрашивание растворов. Такой результат связан с тем,

что при хранении растворов с антиоксидантами происходит их взаимодействие с меглюмином и продуктами его разложения на более отдаленных сроках хранения.

Обнаруженный эффект незначительного стабилизирующего действия гидросульфита связан с тем, что при его добавлении в состав композиции происходит смещение рН в кислую сторону, что приводит к снижению скорости процессов деструкции компонентов композиции.

В связи с этим было изучено влияние различных кислот на стабильность композиции при длительном хранении.

Опыт 4. Стабилизация раствора за счет применения различных кислот.

Применение мягких режимов стерилизации, деоксигенация раствора, введение антиоксидантов не позволило существенно увеличить срок хранения композиции. С учетом полученных данных в опыте 3 неожиданным фактом оказалось то, что потенциальными стабилизирующим действием обладают соединения, влияющие на рН полученного раствора (например, натрия гидросульфит).

Таким образом, для получения композиции стабильной при термической стерилизации и дальнейшем длительном хранении была предпринята попытка эмпирически повысить стабильность прототипа путем введения в состав фармацевтически приемлемых компонентов, обладающих протонирующим эффектом.

Кроме того, авторы предполагали, при смещении рН раствора композиции в кислую область, получить уменьшение риска потенциального роста бактерий при хранении, что дополнительно повысит безопасность препарата.

Опираясь на собственные данные изучения стабильности раствора прототипа при стерилизации и длительном хранении (табл.1) и учитывая возможность ускорения образования фурфуролов в растворе натрия меглюмина сукцината (имеющего рН около 7,3-7,4) при термической стерилизации, авторы предложили в качестве стабилизирующего агента использовать фармацевтически приемлемые карбоновые кислоты или неорганические кислоты.

Из уровня техники известно, что для стабилизации производных 3-оксипиридина (циклических полиазотистых соединений) используют органические кислоты, в частности янтарную, для предотвращения деструкции пиридинового кольца в результате гидролиза (RU2205640).

Однако исследования, проведенные в отношении указанного патента, показали, что достигнуть положительного результата при длительном хранении данной группы соединений не удастся и требуется введение антиоксидантов и комплексообразователей.

Исследования влияния рН и химической природы стабилизирующего агента на стабильность меглюмина натрия сукцината не описаны в доступных источниках информации.

В связи с этим в качестве стабилизаторов авторы использовали разрешенные к применению в инфузионных растворах неорганическую хлористоводородную кислоту и органическую – этилендиаминтетрауксусную кислоту (ГФ XIII, ОФС.1.4.1.0007.15, Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition) и готовили составы, описанные в прототипе, с добавлением указанных кислот до рН раствора в диапазоне от 7,0 до 5,0.

Полученные образцы (примеры 22-24 и примеры 25-27) закладывали в климатическое оборудование для изучения стабильности в ускоренных условиях при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$.

Пример 10. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,017 кг кислоты хлористоводородной перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 17 мг кислоты хлористоводородной (0,0017 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 7,05.

Пример 11. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,207 кг кислоты хлористоводородной перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и

подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 207 мг кислоты хлористоводородной (0,0207 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,05.

Пример 12. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,537 кг кислоты хлористоводородной перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 537 мг кислоты хлористоводородной (0,0537 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,15.

Пример 13. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,047 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг

натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 47 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0047 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,95.

Пример 14. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,596 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 596 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0596 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,15.

Пример 15. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 3,849 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,528 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,872 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 3849 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,3849 масс.%), 15 000 мг меглюмина

натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,10.

Таблица 4

Уровень примесей в прототипе и композициях с хлористоводородной и этилендиаминтетрауксусной кислотами в условиях ускоренного старения при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$.

Образец	При мер, №	Срок наблюдения								
		Исходный раствор			3 мес			6 мес		
		рН	опт. пл.	цвет	рН	опт. пл.	цвет	рН	опт. пл.	цвет
Прототип		7,35	+	с/ж	7,15	-	т/к	6,95	-	т/к
Композиции с хлористоводородной кислотой	10	7,05	+	б/ц	6,90	+	с/ж	6,85	+	с/к
	11	6,05	+	б/ц	6,05	+	б/ц	5,95	+	б/ц
	12	5,15	+	б/ц	5,10	+	б/ц	5,10	+	б/ц
Композиции с этилендиаминтетрауксусной кислотой	13	6,95	+	б/ц	7,00	+	б/ц	6,90	+	с/ж
	14	6,15	+	б/ц	6,15	+	б/ц	6,10	+	б/ц
	15	5,10	+	б/ц	5,15	+	б/ц	5,10	+	б/ц

т/к - тёмно-коричневый раствор

с/к - светло-коричневый раствор

с/ж - светло-жёлтый раствор

б/ц - бесцветный раствор

+

- - оптическая плотность растворов не превышала 0,25

- - оптическая плотность растворов превышала 0,25

Результаты ускоренного исследования стабильности прототипа при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 6 месяцев приведены в табл. 4 и показали снижение рН состава прототипа при хранении, что свидетельствует о процессах разложения активных компонентов наряду с изменением окраски раствора.

Влияние этилендиаминтетрауксусной и хлористоводородной кислот на стабильность композиции было положительным. Однако, динамика снижения рН раствора при значениях около 7,0 с использованием неорганической хлористоводородной кислоты была более выражена, чем в случае использования этилендиаминтетрауксусной кислоты, а при значениях рН от 5,0 до 6,0 при применении кислот динамика снижения рН раствора не наблюдается, что оказалось неожиданной закономерностью.

В связи с этим были проведены дальнейшие исследования влияния различных органических и неорганических кислот на стабильность композиции при длительном хранении при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ (табл.5).

В качестве стабилизирующих агентов авторами предложены карбоновые кислоты из ряда: этилендиаминтетрауксусная, этановая, 2-гидроксипропандиовая, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая, бутандиовая, транс-бутендиовая, 2,3-

дигидроксипропановая, 2-гидроксипропановая, угольная и неорганические из ряда: хлористоводородная, фосфорная и серная.

Все кислоты и их комбинации добавляли до получения рН раствора в интервале значений от 7,0 до 5,5, так как значения ниже 5,5 не физиологичные при внутривенном введении.

При изготовлении заявляемого инфузионного раствора его активный компонент- меглюмина натрия сукцинат получают непосредственно в процессе приготовления раствора путем растворения расчетных количеств янтарной кислоты, натрия гидроксида и меглюмина в воде для инъекций.

Изобретение может быть проиллюстрировано примерами 16-91.

Пример 16. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,026 кг этановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 26 мг этановой кислоты (0,0026 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,99.

Пример 17. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,117 кг этановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20

минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 117 мг этановой кислоты (0,0117 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,49.

Пример 18. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,375 кг этановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 375 мг этановой кислоты (0,0375 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,00.

Пример 19. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 1,032 кг этановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата

(0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 1032 мг этановой кислоты (0,1032 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,51.

Пример 20. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,029 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 29 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0029 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 21. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,124 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 124 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0124 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг

меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,50.

Пример 22. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,419 кг 2-гидроксипутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 419 мг 2-гидроксипутандиовой кислоты (0,0419 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,00.

Пример 23. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,048 кг 2-гидроксипутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 1048 мг 2-гидроксипутандиовой кислоты (0,1048 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,50.

Пример 24. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,028 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 28 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0028 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,99.

Пример 25. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,122 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 122 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0122 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,51.

Пример 26. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гекса-

гидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,450 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 450 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0450 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,99.

Пример 27. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,201 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 1201 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,1201 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,50.

Пример 28. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,026 кг бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор

фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 26 мг бутандиовой кислоты (0,0026 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 29. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,115 кг бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 115 мг бутандиовой кислоты (0,0115 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,49.

Пример 30. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,392 кг бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение

20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 392 мг бутандиовой кислоты (0,0392 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,99.

Пример 31. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,015 кг бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 1015 мг бутандиовой кислоты (0,1015 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,51.

Пример 32. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,023 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гекса-

гидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 23 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0023 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,01.

Пример 33. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,108 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 108 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0108 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,50.

Пример 34. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,363 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 363 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0363 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина

натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,99.

Пример 35. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,861 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 861 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0861 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 36. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,043 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 43 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0043 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 37. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,186 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 186 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0186 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,50.

Пример 38. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,628 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 628 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0628 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,01.

Пример 39. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гекса-

гидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,712 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 1712 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,1712 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,49.

Пример 40. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,029 кг 2,3-дигидроксипутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 29 мг 2,3-дигидроксипутандиовой кислоты (0,0029 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 7,01.

Пример 41. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,139 кг 2,3-дигидроксипутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полу-

ченный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 139 мг 2,3-дигидроксипутандиовой кислоты (0,0139 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,50.

Пример 42. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,469 кг 2,3-дигидроксипутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 469 мг 2,3-дигидроксипутандиовой кислоты (0,0469 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,99.

Пример 43. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,114 кг 2,3-дигидроксипутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре

121±1°C в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 1114 мг 2,3-дигидроксипропановой кислоты (0,1114 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,50.

Пример 44. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,035 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 35 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0035 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 7,01.

Пример 45. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,167 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гекса-

гидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 167 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0167 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,50.

Пример 46. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,563 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 563 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0563 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,99.

Пример 47. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,337 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 1337 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,1337 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг

меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,50.

Пример 48. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида до полного растворения компонентов, барботируют углекислым газом до установления заданного значения рН и доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 21 мг угольной кислоты (0,0021 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,99.

Пример 49. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида до полного растворения компонентов, барботируют углекислым газом до установления заданного значения рН и доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 112 мг угольной кислоты (0,0112 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,51.

Пример 50. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гекса-

гидрата, 0,330 кг калия хлорида до полного растворения компонентов, барботируют углекислым газом до установления заданного значения рН и доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 619 мг угольной кислоты (0,0619 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,99.

Пример 51. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида до полного растворения компонентов, барботируют углекислым газом до установления заданного значения рН и доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 1650 мг угольной кислоты (0,1650 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,69.

Пример 52. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,014 кг хлористоводородной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают тер-

мической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 14 мг хлористоводородной кислоты (0,0014 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,01.

Пример 53. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,068 кг хлористоводородной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 68 мг хлористоводородной кислоты (0,0068 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,50.

Пример 54. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,228 кг хлористоводородной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида

(0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 228 мг хлористоводородной кислоты (0,0228 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,99.

Пример 55. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,541 кг хлористоводородной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 541 мг хлористоводородной кислоты (0,0541 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 56. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,024 кг фосфорной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 24 мг фосфорной кислоты (0,0024 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината

(1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,01.

Пример 57. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,134 кг фосфорной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 134 мг фосфорной кислоты (0,0134 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,50.

Пример 58. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,517 кг фосфорной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 517 мг фосфорной кислоты (0,0517 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,00.

Пример 59. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,378 кг фосфорной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 1378 мг фосфорной кислоты (0,1378 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,50.

Пример 60. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,019 кг серной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), 19 мг серной кислоты (0,0019 масс.%) - стабилизирующий агент, 13 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 7,01.

Пример 61. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гекса-

гидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,091 кг серной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 91 мг серной кислоты (0,0091 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,50.

Пример 62. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,307 кг серной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), 307 мг серной кислоты (0,0307 масс.%) - стабилизирующий агент, 16 500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,99.

Пример 63. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,728 кг серной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор филь-

труют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), 728 мг серной кислоты (0,0728 масс.%) - стабилизирующий агент, 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,49.

Пример 64. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,134 кг этановой кислоты, 0,298 кг 2-гидроксипропанкарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), комбинацию 134 мг этановой кислоты (0,0134 масс.%) и 298 мг 2-гидроксипропанкарбоновой кислоты (0,0298 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0432 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 5,90.

Пример 65. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,007 кг этановой кислоты, 0,022 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл,

герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,6000 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,0300 масс.%), комбинацию 7 мг этановой кислоты (0,0007 масс.%) и 22 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0022 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0029 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 7,00.

Пример 66. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,104 кг этановой кислоты, 0,205 кг бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,6600 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,0330 масс.%), комбинацию 104 мг этановой кислоты (0,0104 масс.%) и 205 мг бутандиовой кислоты (0,0205 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0309 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический рН раствора после стерилизации 6,09.

Пример 67. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,284 кг этановой кислоты, 0,549 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения рН, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при тем-

пературе $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), комбинацию 284 мг этановой кислоты (0,0284 масс.%) и 549 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0549 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0833 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 68. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,073 кг этановой кислоты, 0,356 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), комбинацию 73 мг этановой кислоты (0,0073 масс.%) и 356 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0356 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0429 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,10.

Пример 69. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,014 кг этановой кислоты, 0,034 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полу-

ченного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), комбинацию 14 мг этановой кислоты (0,0014 масс.%) и 34 мг 2,3-дигидроксипропановой кислоты (0,0034 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0048 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,90.

Пример 70. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,032 кг этановой кислоты, 0,048 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), комбинацию 32 мг этановой кислоты (0,0032 масс.%) и 48 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0048 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,008 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,70.

Пример 71. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,012 кг 2-гидроксипропановой кислоты, 0,017 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг

меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), комбинацию 12 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0012 масс.%) и 17 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0017 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0029 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,00.

Пример 72. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,601 кг 2-гидроксипропановой кислоты, 0,529 кг пропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), комбинацию 601 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0601 масс.%) и 529 мг пропановой кислоты (0,0529 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,113 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 73. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,027 кг 2-гидроксипропановой кислоты, 0,024 кг транс-бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглю-

мина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), комбинацию 27 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0027 масс.%) и 24 мг транс-бутандиовой кислоты (0,0024 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0051 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,79.

Пример 74. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,018 кг 2-гидроксипропановой кислоты, 0,038 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), комбинацию 18 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0018 масс.%) и 38 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0038 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0056 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,89.

Пример 75. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,054 кг 2-гидроксипропановой кислоты, 0,060 кг 2,3-дигидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглю-

мина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), комбинацию 54 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0054 масс.%) и 60 мг 2,3-дигидроксипропановой кислоты (0,0060 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0114 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,59.

Пример 76. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,019 кг 2-гидроксипропановой кислоты, 0,013 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), комбинацию 19 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0019 масс.%) и 13 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0013 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0032 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 77. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,045 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты, 0,028 кг пропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглю-

мина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), комбинацию 45 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0045 масс.%) и 28 мг бутандиовой кислоты (0,0028 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0073 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,70.

Пример 78. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,202 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты, 0,122 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), комбинацию 202 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0202 масс.%) и 122 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0122 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0324 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,10.

Пример 79. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,073 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты, 0,111 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг

меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), комбинацию 73 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0073 масс.%) и 111 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0111 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0184 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,40.

Пример 80. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,017 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты, 0,013 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), комбинацию 17 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0017 масс.%) и 13 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,0013 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,003 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,00.

Пример 81. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,918 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты, 0,430 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр

полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), комбинацию 918 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0918 масс.%) и 430 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0430 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,1348 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 82. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,104 кг бутандиовой кислоты, 0,102 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), комбинацию 104 мг бутандиовой кислоты (0,0104 масс.%) и 102 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0102 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0206 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,20.

Пример 83. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,015 кг бутандиовой кислоты, 0,038 кг этилендиамин-тетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора

содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), комбинацию 15 мг бутандиовой кислоты (0,0015 масс.%) и 38 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0038 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0053 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,89.

Пример 84. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,428 кг бутандиовой кислоты, 0,545 кг 2,3-дигидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), комбинацию 428 мг бутандиовой кислоты (0,0428 масс.%) и 545 мг 2,3-дигидроксипропановой кислоты (0,0545 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0973 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,60.

Пример 85. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,017 кг бутандиовой кислоты, 0,013 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглю-

мина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), комбинацию 17 мг бутандиовой кислоты (0,0017 масс.%) и 13 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0013 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,003 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 86. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,020 кг транс-бутендиовой кислоты, 0,051 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хлорида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), комбинацию 20 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0020 масс.%) и 51 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0051 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0071 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,80.

Пример 87. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,471 кг транс-бутендиовой кислоты, 0,609 кг 2,3-дигидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хло-

рида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), комбинацию 471 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0471 масс.%) и 609 мг 2,3-дигидроксипропановой кислоты (0,0609 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,108 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 88. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,032 кг транс-бутендиовой кислоты, 0,024 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглюмина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), комбинацию 32 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0032 масс.%) и 24 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0024 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0056 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,79.

Пример 89. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,281 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты, 0,144 кг 2,3-дигидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5280 мг янтарной кислоты (0,5280 масс.%), 8725 мг меглюмина (0,8725 масс.%), 1788 мг натрия гидроксида (0,1788 масс.%), 6000 мг натрия хло-

рида (0,600 масс.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 масс.%), 300 мг калия хлорида (0,030 масс.%), комбинацию 281 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0281 масс.%) и 144 мг 2,3-дигидроксипропановой кислоты (0,0144 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0425 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,10.

Пример 90. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,092 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты, 0,028 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 5808 мг янтарной кислоты (0,5808 масс.%), 9598 мг меглюмина (0,9598 масс.%), 1967 мг натрия гидроксида (0,1967 масс.%), 6600 мг натрия хлорида (0,660 масс.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 масс.%), 330 мг калия хлорида (0,033 масс.%), комбинацию 92 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0092 масс.%) и 28 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0028 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,012 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,69.

Пример 91. В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 литров загружают 900 литров воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,041 кг 2,3-дигидроксипропановой кислоты, 0,024 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 литров водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. Один литр полученного раствора содержит 4752 мг янтарной кислоты (0,4752 масс.%), 7853 мг меглю-

мина (0,7853 масс.%), 1609 мг натрия гидроксида (0,1609 масс.%), 5400 мг натрия хлорида (0,540 масс.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 масс.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс.%), комбинацию 41 мг 2,3-дигидроксипропановой кислоты (0,0041 масс.%) и 24 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0024 масс.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0065 масс.%), 15 000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 масс.%), воды для инъекций до 100,0 масс.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,79.

Полученные по каждому из примеров флаконы с заявленными композициями были подвергнуты термической стерилизации при стандартном фармакопейном режиме $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 минут.

Для исследования стабильности полученных образцов препарата их выдерживали в климатическом оборудовании при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ течение 5 лет. Композиции анализировали сразу после приготовления и стерилизации и в процессе хранения в течение 5 лет с периодичностью 1 раз в год (табл.5)

Таблица 5

Для исследования стабильности полученных образцов препарата по примерам 16-91 при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ течение 5 лет.

Пример, №	1-я кислота	2-я кислота	pH	Срок хранения, стабильность				
				1	2	3	4	5
Пример 16.	уксусная	-	7,0	+	+	+	+	-
Пример 17.	уксусная	-	6,5	+	+	+	+	+
Пример 18.	уксусная	-	6,0	+	+	+	+	+
Пример 19.	уксусная	-	5,5	+	+	+	+	+
Пример 20.	яблочная	-	7,0	+	+	+	-	-
Пример 21.	яблочная	-	6,5	+	+	+	+	+
Пример 22.	яблочная	-	6,0	+	+	+	+	+
Пример 23.	яблочная	-	5,5	+	+	+	+	+
Пример 24.	лимонная	-	7,0	+	+	+	-	-
Пример 25.	лимонная	-	6,5	+	+	+	+	+
Пример 26.	лимонная	-	6,0	+	+	+	+	+
Пример 27.	лимонная	-	5,5	+	+	+	+	+
Пример 28.	янтарная	-	7,0	+	+	+	+	-
Пример 29.	янтарная	-	6,5	+	+	+	+	+
Пример 30.	янтарная	-	6,0	+	+	+	+	+
Пример 31.	янтарная	-	5,5	+	+	+	+	+
Пример 32.	фумаровая	-	7,0	+	+	+	-	-
Пример 33.	фумаровая	-	6,5	+	+	+	+	+
Пример 34.	фумаровая	-	6,0	+	+	+	+	+
Пример 35.	фумаровая	-	5,5	+	+	+	+	+
Пример 36.	ЭДТА	-	7,0	+	+	+	-	-
Пример 37.	ЭДТА	-	6,5	+	+	+	+	+
Пример 38.	ЭДТА	-	6,0	+	+	+	+	+
Пример 39.	ЭДТА	-	5,5	+	+	+	+	+
Пример 40.	винная	-	7,0	+	+	+	-	-
Пример 41.	винная	-	6,5	+	+	+	+	+

Пример 42.	винная	-	6,0	+	+	+	+	+
Пример 43.	винная		5,5	+	+	+	+	+
Пример 44.	молочная	-	7,0	+	+	+	-	-
Пример 45.	молочная	-	6,5	+	+	+	+	+
Пример 46.	молочная	-	6,0	+	+	+	+	+
Пример 47.	молочная		5,5	+	+	+	+	+
Пример 48.	угольная	-	7,0	+	+	+	-	-
Пример 49.	угольная	-	6,5	+	+	+	+	+
Пример 50.	угольная	-	6,0	+	+	+	+	+
Пример 51.	угольная		5,7	+	+	+	+	+
Пример 52.	хлористоводородная	-	7,0	+	+	-	-	-
Пример 53.	хлористоводородная	-	6,5	+	+	-	-	-
Пример 54.	хлористоводородная	-	6,0	+	+	+	-	-
Пример 55.	хлористоводородная		5,5	+	+	+	+	-
Пример 56.	фосфорная	-	7,0	+	+	-	-	-
Пример 57.	фосфорная	-	6,5	+	+	-	-	-
Пример 58.	фосфорная	-	6,0	+	+	+	-	-
Пример 59.	фосфорная		5,5	+	+	+	-	-
Пример 60.	серная	-	7,0	+	+	-	-	-
Пример 61.	серная	-	6,5	+	+	-	-	-
Пример 62.	серная	-	6,0	+	+	+	-	-
Пример 63.	серная		5,5	+	+	+	-	-
Пример 64.	уксусная	яблочная	5,9	+	+	+	+	+
Пример 65.	уксусная	лимонная	7,0	+	+	+	-	-
Пример 66.	уксусная	янтарная	6,1	+	+	+	+	+
Пример 67.	уксусная	фумаровая	5,5	+	+	+	+	+
Пример 68.	уксусная	ЭДТА	6,1	+	+	+	+	+
Пример 69.	уксусная	винная	6,9	+	+	+	+	-
Пример 70.	уксусная	молочная	6,7	+	+	+	+	-
Пример 71.	яблочная	лимонная	7,0	+	+	+	-	-
Пример 72.	яблочная	янтарная	5,5	+	+	+	+	+
Пример 73.	яблочная	фумаровая	6,8	+	+	+	+	+
Пример 74.	яблочная	ЭДТА	6,9	+	+	+	+	-
Пример 75.	яблочная	винная	6,6	+	+	+	+	+
Пример 76.	яблочная	молочная	7,0	+	+	+	+	-
Пример 77.	лимонная	янтарная	6,7	+	+	+	+	+
Пример 78.	лимонная	фумаровая	6,1	+	+	+	+	+
Пример 79.	лимонная	ЭДТА	6,4	+	+	+	+	+
Пример 80.	лимонная	винная	7,0	+	+	+	-	-
Пример 81.	лимонная	молочная	5,5	+	+	+	+	-
Пример 82.	янтарная	фумаровая	6,2	+	+	+	+	+
Пример 83.	янтарная	ЭДТА	6,9	+	+	+	-	-
Пример 84.	янтарная	винная	5,6	+	+	+	+	+
Пример 85.	янтарная	молочная	7,0	+	+	+	+	+
Пример 86.	фумаровая	ЭДТА	6,8	+	+	+	+	-
Пример 87.	фумаровая	винная	5,5	+	+	+	+	+
Пример 88.	фумаровая	молочная	6,8	+	+	+	-	-
Пример 89.	ЭДТА	винная	6,1	+	+	+	+	-
Пример 90.	ЭДТА	молочная	6,7	+	+	+	-	-
Пример 91.	винная	молочная	6,8	+	+	+	+	-

+ оптическая плотность растворов не превышала 0,25, цветность раствора не изменялась

- оптическая плотность растворов превышала 0,25, изменение окраски раствора

При длительном хранении изученные кислоты оказывают значительное влияние на стабильность известного состава, содержащего меглюмина натрия сукцинат. При этом установлено, что карбоновые кислоты в диапазоне рН 7,0-6,5 обеспечивают стабильность композиции не менее 3-х лет, а неорганические кислоты не менее 2-х лет. В то же время, содержание кислот обеспечивающее значение рН от 5,5 до 6,5 позволяет получить стабильные композиции не менее 3-х лет при использовании неорганических кислот и не менее 5-ти лет при использовании карбоновых кислот (табл.5). При этом не происходит изменения окраски раствора от бесцветного к светло-жёлтому и рост оптической плотности в ультрафиолетовой области спектра не превышает допустимого значения 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levelsof 5-hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American journal of hospital pharmacy 34:2 1977 Feb. P. 205-6), что подтверждает существенное снижение содержания токсичных примесей в заявленном растворе по сравнению с прототипом.

Таким образом, заявленный состав полиионного инфузионного раствора, содержащий меглюмина натрия сукцинат обладает повышенной безопасностью и стабильностью при длительном хранении.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полиионный инфузионный раствор, содержащий хлориды натрия, калия и магния, меглюмина натрия сукцинат в качестве биологически активного компонента и воду для инъекций, отличающийся тем, что он дополнительно содержит стабилизирующий агент, который представляет собой фармацевтически приемлемую карбоновую кислоту или неорганическую кислоту или их комбинацию при рН раствора от 7,0 до 5,5 при следующем соотношении компонентов, масс. %:

Хлорид натрия	0,500-0,700
Хлорид магния	0,010-0,014
Хлорид калия	0,025-0,035
Меглюмина натрия сукцинат	1,350-1,650
Стабилизирующий агент	0,0014 - 0,1827
Вода для инъекций	Остальное

2. Полиионный инфузионный раствор по п 1, отличающийся тем, что стабилизирующий агент представляет собой фармацевтически приемлемую карбоновую кислоту или комбинацию таких кислот из ряда: этилендиаминтетрауксусная, этановая, 2-гидроксипропановая, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая, бутандиовая, транс-бутендиовая, 2,3-дигидроксипропановая, 2-гидроксипропановая, угольная.
3. Полиионный инфузионный раствор по п. 1, отличающийся тем, что стабилизирующий агент представляет собой фармацевтически приемлемую неорганическую кислоту или комбинацию таких кислот из ряда: хлористоводородная, фосфорная, серная.
4. Полиионный инфузионный раствор по п. 2, обладающий стабильностью при хранении не менее 3-х лет, где содержание стабилизирующего агента составляет 0,0023 – 0,0200 масс. % при рН раствора от 7,0 до 6,5.
5. Полиионный инфузионный раствор по п.2, обладающий стабильностью при хранении не менее 5-ти лет, где содержание стабилизирующего агента составляет 0,0200 – 0,1827 масс. % при рН раствора от 6,5 до 5,5.
6. Полиионный инфузионный раствор по п. 3, обладающий стабильностью при хранении не менее 2-х лет, где содержание стабилизирующего агента составляет 0,0014 – 0,0144 масс. % при рН раствора от 7,0 до 6,5.
7. Полиионный инфузионный раствор по п. 3, обладающий стабильностью при хранении не менее 3 –х лет, где содержание стабилизирующего агента составляет 0,0144 – 0,165 масс. %. при рН раствора от 6,5 до 5,5.

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)Номер евразийской заявки:
201800110

Дата подачи: 20 февраля 2018 (20.02.2018)		Дата испрашиваемого приоритета: 09 октября 2017 (09.10.2017)	
Название изобретения: Полионный инфузионный раствор			
Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА "ПОЛИСАН"			
<input type="checkbox"/> Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)			
<input type="checkbox"/> Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)			
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:		A61K 9/08 (2006.01) A61K 33/14 (2006.01) A61K 31/194 (2006.01) A61P 39/06 (2006.01)	
Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК			
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:			
Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК) A61K 9/00, 9/08, 31/00, 31/185, 31/19, 31/194, 33/00, 33/14, A61P 39/00, 39/06			
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:			
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ			
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей		Относится к пункту №
A	EA 000879 B1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА "ПОЛИСАН") 26.06.2000		1-7
A	RU 2549448 C1 (ЕКОФАРМ ПАТЕНТ МЕНЕДЖМЕНТ АГ) 27.04.2015		1-7
A	RU 2240116 C1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА "ПОЛИСАН") 20.11.2004		1-7
<input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы В		<input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении	
* Особые категории ссылочных документов:		"I" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения	
"A" документ, определяющий общий уровень техники		"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности	
"E" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее		"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории	
"O" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.		"&" документ, являющийся патентом-аналогом	
"P" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета		"L" документ, приведенный в других целях	
"D" документ, приведенный в евразийской заявке			
Дата действительного завершения патентного поиска:		03 июля 2018 (03.07.2018)	
Наименование и адрес Международного поискового органа: Федеральный институт промышленной собственности РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Уполномоченное лицо :  Ю. Жилина Телефон № (499) 240-25-91	